232043


**บทคัดย่อ**

**ความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกับความสามารถต้านออกซิเดชันและการป้องกันตัวของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี** (Association of responsiveness to anticancer agents with antioxidation and cytoprotection of cholangiocarcinoma cells)

มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma: CCA) เป็นมะเร็งตับชนิดหนึ่งที่มีความร้ายแรงมากที่สุดชนิดหนึ่ง มีอุบัติการณ์เกิดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือสูงที่สุดในโลกและเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขในระดับท้องถิ่นและในระดับประเทศ เนื่องจากการรักษาในปัจจุบันยังไม่ได้ผล การผ่าตัดมักไม่สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่และยาเคมีบำบัดที่มีในปัจจุบันก็ยังไม่ได้ผล จึงมีความจำเป็นอย่างสูงในการหากลยุทธ์ในการเพิ่มการตอบสนองการรักษาให้มากขึ้น การตอบสนองเพิ่มการทำงานของระบบต้านออกซิเดชันและป้องกันเซลล์บาดเจ็บในเซลล์มะเร็งอาจมีผลให้เซลล์มะเร็งมีความสามารถในการอยู่รอด ทนทานต่อยาเคมีที่ก่อบาดเจ็บได้เพิ่มมากขึ้น เอนไซม์ที่มีหน้าที่ดังกล่าวที่อยู่ในการศึกษาครั้งนี้ได้แก่ NAD(P)H quinone reductase-1 (NQO1), heme oxygenase-1 (HO-1),และ γ-glutamylcysteine ligase (GCL) การศึกษาพบว่า NQO1 ในเนื้อเยื่อมะเร็งจากผู้ป่วยมีการทำงานและการแสดงออก mRNA เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อตับปกติ ในขณะที่ HO-1 และ GCL มีการทำงานลดลง เพื่อให้ทราบถึงการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอนไซม์ในภาวะที่มีการอักเสบ เมื่อเซลล์เพาะเลี้ยงได้รับสาร inflammatory cytokine combination (interleukin 1β, inerferon-γ, และ tumor necrosis factor-α) มีผลทำให้การแสดงออกของจีนและการทำงานเอนไซม์ในเซลล์เพาะเลี้ยงลดลง โดยสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันและสามารถเลียนแบบได้ด้วยสาร nitric oxide donor ซึ่งบ่งชี้ว่าภาวะอักเสบ เช่น ที่เกิดขึ้นในท่อน้ำดีสามารถมีผลลดการทำงานของเอนไซม์ต้านออกซิเดชันทำให้เซลล์ไวต่อบาดเจ็บและก่อมะเร็งได้ การศึกษาถึงบทบาทของ NQO1 ต่อการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด พบว่าเมื่อยับยั้ง NQO1 ด้วย dicoumarol สารยับยั้งที่จำเพาะจะเพิ่มความไวต่อยา gemcitabine ในเซลล์มะเร็งที่มีการทำงาน NQO1 สูง แต่ไม่มีผลต่อเซลล์ที่มี การทำงาน NQO1 ต่ำ การเสริมฤทธิ์ของ dicoumarol สัมพันธ์กับการเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน p53 การศึกษาสารธรรมชาติ curcumin ที่มีฤทธิ์เคมีป้องกันมะเร็งในมะเร็งต่างๆ พบว่า curcumin มีฤทธิ์ที่แรงในการยับยั้งการเติบโตและทำลายเซลล์ CCA โดยการชักนำให้เกิด apoptosis สัมพันธ์กับการสร้างอนุมูลอิสระ การก่อภาวะเครียดออกซิเดชันและการเสียการทำงานของไมโตคอนเดรีย แต่ในขณะเดียวกันเซลล์มะเร็งแสดงถึงความสามารถในการตอบสนองเพื่อปกป้องตัวเองได้ เช่นด้วยการเพิ่มการทำงานของระบบ glutathione การศึกษาแสดงถึงบทบาทของการทำงานของระบบเอนไซม์ต้านออกซิเดชันและป้องกันเซลล์ที่มีความสำคัญ และอาจเป็นเป้าหมายของพัฒนาวิธีการรักษามะเร็งด้วยเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพต่อไป

**Abstract**

Cancer of the bile duct (cholangiocarcinoma: CCA) is a rare type of liver cancers with very high mortality rate, where the cancer incidence in the North-East region of Thailand is the highest worldwide. Current treatment modalities are ineffective. Surgery is usually not feasible for most CCA patients and current chemotherapy has not been shown to prolong life. It is highly needed to enhance chemotherapeutic drug response. Cancer cells may protect themselves from injurious chemotherapeutic drugs by increased activity of antioxidant and cytoprotective enzymes, herein current study included NAD(P)H quinone reductase-1 (NQO1), heme oxygenase-1 (HO-1), and γ-glutamylcysteine ligase (GCL). The study found that NQO1 activity and mRNA expression were increased in tumor tissues from CCA patients when compared with normal liver tissues, however, those for HO-1 and GCL were decreased. To investigate modulation of these enzymes and genes under inflammatory state as always found in liver fluke infection, the inflammatory cytokine combination was treated in cultured cells. The activity and expression of enzymes were decreased and associated with imposing oxidative stress and the effects were mimic by a nitric oxide donor. This indicates that inflammation results in suppression of antioxidant/cytoprotective enzymes and renders cells to be susceptible to chemical-induced injury and carcinogenesis. The role of NQO1 to chemotherapeutic drug sensitivity was performed. Inhibition of NQO1 activity by dicoumarol, a specific inhibitor revealed that dicoumarol significantly enhanced sensitivity to gemcitabine in CCA cells with high NQO1 activity, but not in low NQO1 cell lines. The enhanced sensitivity to gemcitabine by dicoumarol was associated with increased p53 protein. The study was also performed with curcumin, a well-known phytochemical proposed for use in chemoprevention of many cancers. Curcumin was found to strongly inhibit growth and induction of cell death in CCA cells. Induction of apoptosis was associated with increased formation of reactive oxygen, induction of oxidative stress and loss of mitochondrial function. On the other hand, CCA cells showed an ability of adaptive response for survival by increased activity of the glutathione system. Altogether, the study demonstrated crucial roles of antioxidant and cytoprotective responses in CCA cells where these enzymes may be target pathways for developing strategies in effective chemotherapy of CCA.